

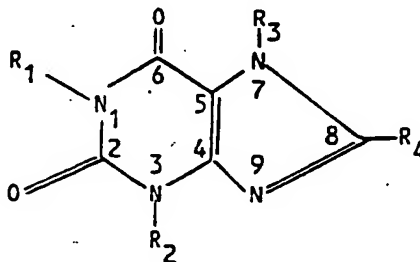


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : A61K 7/48, 7/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/07945 (43) Date de publication internationale: 13 juin 1991 (13.06.91)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00822</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 novembre 1990 (16.11.90)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 89/15653 28 novembre 1989 (28.11.89) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, B.P. 79, F-92703 Colombes Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). DUMAS, Marc [FR/FR]; 54, rue de l'Industrie, F-92700 Colombes (FR). MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons-Apt 242, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR). MARECHAL, Christian [FR/FR]; 7, rue Charlot, F-75003 Paris (FR).</p>	<p>(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	

(54) Title: UTILIZATION OF XANTHINES, OPTIONALLY INCORPORATED IN LIPOSOMES IN ORDER TO HELP THE PIGMENTATION OF SKIN OR HAIR

(54) Titre: UTILISATION DE XANTHINES, EVENTUELLEMENT INCORPORÉES DANS DES LIPOSOMES, POUR FAVORISER LA PIGMENTATION DE LA PEAU OU DES CHEVEUX



(I)

(57) Abstract

The invention relates to the utilization of xanthines, optionally incorporated in liposomes in order to favour the pigmentation of skin or hair. The xanthine has formula (I), or a salt thereof, or a vegetal extract containing it, wherein: particularly R_1 and R_4 represent each a hydrogen atom and R_1 and R_2 , similar or different, represent each a hydrogen atom or an alkyl radical having preferably from 1 to 4 carbon atoms. This xanthine, optionally incorporated in liposomes, is used for the preparation of a cosmetic or pharmaceutical, particularly dermatological composition for the pigmentation of hair or skin or to reinforce the natural defences of skin against solar radiation.

(57) Abrégé

L'invention concerne l'utilisation de xanthines, éventuellement incorporées dans des liposomes, pour favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux. Cette xanthine a la formule (I), ou un sel de celle-ci, ou un extrait végétal en contenant, dans laquelle, en particulier, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène et que R_1 et R_2 identiques ou différents représentent chacun, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. Cette xanthine, éventuellement incorporée dans des liposomes, est utilisée pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique pour la pigmentation de la peau ou des cheveux ou pour renforcer les défenses naturelles de la peau contre les rayonnements solaires.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	FI	Finlandia	ML	Mali
AU	Australia	FR	Francia	MN	Mongolia
BB	Barbados	GA	Gabón	MR	Mauritania
BE	Bélgica	GB	Reino Unido	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NL	Países Bajos
BG	Bulgaria	GR	Grecia	NO	Noruega
BJ	Benin	HU	Hungría	PL	Polonia
BR	Brasil	IT	Italia	RO	Rumanía
CA	Canadá	JP	Japón	SD	Sudán
CF	República Centroafricana	KP	República Popular Democrática de Corea	SE	Suecia
CG	Congo	KR	República de Corea	SN	Senegal
CH	Suiza	LI	Liechtenstein	SU	Unión Soviética
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CM	Camerún	LU	Luxemburgo	TG	Togo
DE	Alemania	MC	Mónaco	US	Estados Unidos de América
DK	Dinamarca	MG	Madagascar		
ES	España				

Utilisation de xanthines, éventuellement incorporées dans des liposomes, pour favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux.

05 La présente invention concerne généralement l'utilisation de xanthines éventuellement incorporées, au moins en partie, dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques favorisant la pigmentation de la peau ou des cheveux.

10 L'action de la théophylline, sur les mélanocytes en culture, a déjà été étudiée (Leising H.B. et coll., Z. Naturforsch. 1977 32C (7-8) 567-72). Cette étude, limitée à une expérimentation in vitro, a révélé que l'activité de stimulation de la mélanogénèse par la théophylline est faible, de sorte
15 qu'elle a dissuadé l'utilisation commerciale de ce composé dans cette application.

Pour obtenir des compositions pigmentantes présentant une activité satisfaisante, on a cherché à réaliser des synergies par l'association de diverses substances. Ainsi la demande de
20 brevet JP-62 045 527 décrit des compositions pour la prévention et le traitement des cheveux gris à base d'AMP cyclique associés à diverses substances telles que papaverine, théophylline ou isobutylméthylxanthine.

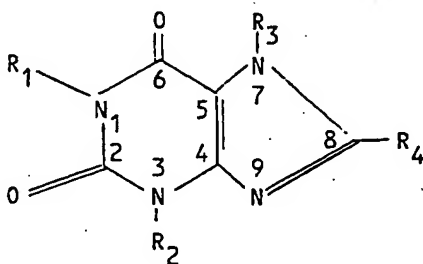
Par ailleurs, l'encapsulation en liposomes de la
25 théophylline a déjà été décrite. En particulier, la demande de brevet Inchema SA DE-A-2 249 552, également citée dans Chemical Abstracts volume 79, n° 8 référence 45830t, décrit l'encapsulation dans des liposomes de substances biologiquement actives, notamment la théophylline. Toutefois dans ce document, il n'est nullement
30 fait mention de l'activité des substances concernées sur la pigmentation de la peau.

Il a maintenant été découvert, de manière totalement inattendue, et ceci constitue la base de la présente invention, que certaines xanthines ou des extraits végétaux en contenant
35 présentaient une activité intéressante sur la pigmentation de la peau ou des cheveux. Il a en outre été découvert que, cette

activité peut être fortement potentialisée par leur incorporation dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes.

Il a également été observé, de manière inattendue, que l'application sur la peau d'une composition contenant l'une de ces xanthines, provoquait un épaississement de l'épiderme après exposition au rayonnement solaire de façon plus importante qu'en l'absence de toute application. Ainsi, cet effet, s'ajoutant à celui obtenu, indépendamment, sur la pigmentation cutanée permet de renforcer les défenses naturelles de la peau contre les radiations solaires.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention concerne l'utilisation d'une xanthine de formule I suivante :



(I)

dans laquelle :

R_1 et R_2 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ayant de préférence de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle à chaîne droite ou ramifiée ayant de préférence de 2 à 5 atomes de carbone, un radical alcynyle ayant de préférence de 2 à 3 atomes de carbone, un radical aralkyle ayant de préférence de 7 à 12 atomes de carbone, lesdits radicaux alkyle, alcényle et aralkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupes $-OR_5$ dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle

ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle ou éthyle ;

05 R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, un radical benzyle, ledit radical alkyle étant éventuellement substitué par un reste hétéro-cyclique tel que le reste 4-morpholinyle ou 1-pipéridinyle, ou par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy ;

R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle à chaîne droite, ramifiée ou cyclique, ayant de préférence de 1 à

10 6 atomes de carbone, un radical aryle, ou un groupe $-N \begin{array}{l} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{array}$ dans

lequel R_6 et R_7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence
15 un radical méthyle ou éthyle, ou bien forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle de préférence monocyclique saturé, lesdits radicaux alkyle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy, méthoxy, carbométhoxy ou amino ;

20 ou l'utilisation d'un sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de cette xanthine, ou celle d'un extrait végétal contenant une telle xanthine ;

pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la
25 pigmentation de la peau ou des cheveux ou à renforcer les défenses naturelles de la peau contre les rayonnements solaires.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la xanthine utilisée pour ladite préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, est une
30 xanthine de formule I précitée dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, 2-propényle, 2-propynyle, benzyle, hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle,

- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, isopropyle, 2-propényle, 2-méthyle-2-propényle, cyclohexyle, benzyle ou 2,3-dibromopropyle,
- 05 R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, chlorométhyle, hydroxyméthyle, 2-chloroéthyle, 4-morpholinyl-méthyle ou benzyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou de brome, ou un radical méthyle, éthyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, tertio-butyle, 2-carbométhoxyéthyle, hydroxyméthyle, méthoxyméthyle,
- 10 méthylamino, 1-pipéridinyle.

Parmi les xanthines de formule I précitée, utilisées selon ledit mode de réalisation particulier, on peut citer par exemple les xanthines suivantes :

- Xanthine,
- 15 1,8-diméthyl-3-isobutyl-xanthine,
7-benzyl-1,8-diméthyl-3-isobutyl-xanthine,
1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-8-méthyl-xanthine,
1,8-diméthyl-3-(2-méthyl-2-propényle)-xanthine,
3-(2,3-dibromopropyl)-1-éthyl-8-méthyl-xanthine,
- 20 1,3-di(2-propényle)-8-méthyl-xanthine,
7-benzyl-8-bromo-3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
8-éthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-xanthine,
8-hydroxyméthyl-3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-isobutyl-8-méthoxyméthyl-1-méthyl-xanthine,
- 25 8-(2-carbométhoxyéthyl)-3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-isobutyl-1-méthyl-8-tertio-butyl-xanthine,
3-isobutyl-1-méthyl-8-méthylamino-xanthine,
1,3-dipropyl-8-(1-pipéridinyle)-xanthine,
8-cyclopropyl-1,3-dipropyl-xanthine,
- 30 8-cyclopentyl-1,3-dipropyl-xanthine,
8-cyclohexyl-1,3-dipropyl-xanthine,
1,3-diméthyl-8-phényl-xanthine,
1,3-dipropyl-8-phényl-xanthine,
8-(2-amino-4-chlorophényl)-1,3-dipropyl-xanthine,
- 35 1,3-diéthyl-7-méthyl-xanthine,

05 1,3-dipropyl-7-méthyl-xanthine,
7-chlorométhyl-1,3-diméthyl-xanthine,
1,3-diméthyl-7-hydroxyméthyl-xanthine,
1,3-diméthyl-7-(4-morpholinylméthyl)-xanthine,
1,3,7-triéthyl-xanthine,
3,7-diéthyl-1-(2-propynyl)-xanthine,
7-(2-chloroéthyl)-1,3-diméthyl-xanthine.

10 Les xanthines préférées de la précédente liste pour la mise en oeuvre de la présente invention sont :

1,8-diméthyl-3-isobutyl-xanthine,
8-(2-carbométhoxyéthyl)-3-isobutyl-xanthine, et
3-isobutyl-1-méthyl-8-tertiobutyl-xanthine.

15 Cependant, il a maintenant été découvert de façon tout à fait inattendue qu'une xanthine de formule I précitée dans laquelle :

20 R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, confère à la composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, dans laquelle elle est incorporée, une activité plus importante sur la pigmentation de la peau ou des cheveux ou sur le renforcement des défenses naturelles de la peau contre les rayonnements solaires.

25 Ainsi, selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la xanthine utilisée pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, est une xanthine de formule I précitée dans laquelle :

30 R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical tel que défini plus haut, et R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

A titre d'exemple, concernant ce mode de réalisation préféré, on peut citer les xanthines suivantes :

35 3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-benzyl-1-méthyl-xanthine,
3-isopentyl-1-méthyl-xanthine,

- 1-méthyl-3-(2-propényl)-xanthine,
1-méthyl-3-(2-méthyl-2-propényl)-xanthine,
3-butyl-1-méthyl-xanthine,
1,3-diéthyl-xanthine,
05 1-éthyl-3-propyl-xanthine,
3-butyl-1-éthyl-xanthine,
1-éthyl-3-(2-méthyl-2-propényl)-xanthine,
3-cyclohexyl-1-éthyl-xanthine,
1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-xanthine,
10 1,3-dipropyl-xanthine,
1,3-di(2-propényl)-xanthine,
1,3-dibutyl-xanthine,
3-éthyl-1-pentyl-xanthine,
1-benzyl-3-isobutyl-xanthine.

15 Parmi les xanthines de la liste ci-dessus, celles dont l'utilisation selon la présente invention est préférée sont :

- 3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-benzyl-1-méthyl-xanthine,
1,3-diéthyl-xanthine,
20 1-éthyl-3-propyl-xanthine,
3-butyl-1-éthyl-xanthine,
1,3-dipropyl-xanthine,
1,3-dibutyl-xanthine.

25 Selon une variante de réalisation, la xanthine précitée est choisie parmi la 1,3-diméthylxanthine ou la 3,7-diméthylxanthine.

Selon une autre variante de réalisation, la xanthine précitée est la 3-isobutyl-1-méthylxanthine.

30 Selon un autre mode de réalisation, la xanthine utilisée selon la présente invention est une xanthine de formule I précitée dans laquelle :

R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et
 R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène ou un radical tel que défini plus haut, étant entendu qu'au moins R_1 ou R_2 représente un
35 atome d'hydrogène. En particulier, lorsque R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, R_1 représente un radical

alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, notamment un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle, de préférence un radical méthyle.

Enfin, selon un mode de réalisation de la présente invention encore préféré, la xanthine utilisée est une xanthine de formule I précitée dans laquelle :

R_1 , R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_2 représente un radical tel que défini plus haut, en particulier un radical alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. De préférence, dans ce cas, R_2 représente un radical méthyle, propyle, butyle ou isobutyle.

Selon la présente invention, les xanthines précitées peuvent être obtenues par synthèse. Certaines sont disponibles dans le commerce. Certaines également sont présentes dans des extraits végétaux. Comme plantes à partir desquelles on peut obtenir les xanthines, on citera en particulier la graine de cacaoyer, les feuilles de thé, le maté (= *Ilex paraquariensis*), les graines de cola, en particulier *Cola nitida* et *Cola verticillata*. Des procédés de synthèse de xanthines sont décrits dans DE 1 245 969 ; Ann. Chem. (1966), vol 697, p 142 à 158 ; Chem. Ber. (1953), vol 86, p 321-33 ; J. Chem. Soc. (1950), p 1 884-8 ; J. Org. Chem. (1980), p 1 711-13, vol 45, n° 9 ; GB 982 079 ; DD 8 957 ; SU 115 947 (Chem. Abstr. vol 53, 15 107-H), J. Gen. Chem. (USSR), (1946), vol 16, p 179-86 (Chem. Abstr. vol 41, 96-d) ; J. Applied Chemistry (1940), vol 13, p 1461-3 ; Chem. Ber. (1947), vol 80, p 401-5 ; WO-A2-87/04435 ; Bull. Chem. Soc. Japan (1973) vol. 46, n° 2, p 506-509 ; J. Chem. Soc. (1962), p. 1866.

Les sels pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables des xanthines de formule I sont des sels non toxiques pour l'homme dans le cadre des utilisations selon l'invention, comme par exemple des sels alcalins, tels que sels de sodium, de potassium ou d'ammonium, des sels de bases organiques telles que l'éthanolamine, la diéthanolamine, l'éthylènediamine, l'isopropylamine, la triéthanolamine, l'octadécylamine ou la choline, ou un sel d'acide aminé tel que la glycine ou la lysine. Ces sels sont obtenus par des procédés classiques, bien connus de

l'homme de l'art, par exemple en faisant réagir la xanthine avec la base, généralement en présence de solvant.

Suivant un mode particulier de réalisation de la présente invention, on utilise au moins une xanthine de formule I précitée
05 ou l'un de ses sels tels que définis précédemment, en combinaison avec au moins un extrait de plante précité.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, la concentration totale en composés de formule I précitée, ou de leurs sels, ou des extraits végétaux les contenant est comprise entre
10 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Selon un second aspect de l'invention, le composé de formule I précitée ou l'un de ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable ou l'extrait végétal contenant un tel composé,
15 ou une combinaison des composé et extrait précités, est au moins en partie incorporé dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes.

Selon un troisième aspect, la présente invention concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou
20 des cheveux, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou au moins un extrait végétal contenant un composé de formule I précitée, ou une combinaison des composé et extrait précités,
25 cités, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un quatrième aspect, la présente invention concerne encore une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou
30 des cheveux, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I ou l'un de sels sels tels que précédemment définis, ou au moins un extrait végétal contenant un composé de formule I précitée, ou une combinaison des composé et extrait précités, incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires
35 lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type liposome, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutique-

ment acceptable.

05 Selon un cinquième aspect, la présente invention concerne encore une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée notamment à renforcer les protections naturelles contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou au moins un extrait végétal contenant un composé de formule I précitée, ou une combinaison des composé et
10 extrait précités, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

15 Selon un sixième aspect, la présente invention concerne aussi une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée notamment à renforcer les protections naturelles contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou au moins un extrait végétal contenant un composé de formule I précitée, ou une combinaison des composé et
20 extrait précités, incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type liposome, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

25 Egalement, selon un septième aspect, la présente invention concerne encore une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée notamment au traitement des désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux et plus particulièrement à favoriser la biosynthèse de mélanine, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels tels
30 que précédemment définis ou au moins un extrait végétal contenant un composé de formule I précitée, ou une combinaison des composé et extrait précités, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

35 Selon un huitième aspect, la présente invention concerne encore une composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée au traitement des désordres de la pigmentation de la peau

ou des cheveux et plus particulièrement à favoriser la biosynthèse de mélanine, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule I ou l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou au moins un extrait végétal contenant un composé de
05 formule I précitée, ou une combinaison des composé et extrait précités, incorporé au moins en partie dans les phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

D'une façon générale, la concentration totale des composés,
10 de leurs sels, ou des extraits utilisés conformément à la présente invention, non incorporés ou incorporés au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules type liposome, est comprise entre 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 % et 1 % en poids, par rapport au poids
15 total de la composition finale. Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon l'invention, peuvent être appliquées par voie topique pour favoriser la pigmentation de la peau et des cheveux ou pour renforcer les défenses naturelles de la peau, en particulier dans des
20 compositions se présentant sous forme de crème, de gel ou de lotion destinée à l'application topique sur la peau ou les cheveux.

Ainsi, les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, selon l'invention, trouvent diverses applications en cosmétologie ou en dermatologie, dès lors que
25 l'augmentation de pigmentation ou le renforcement des défenses naturelles de la peau ou des cheveux sont recherchés. Par exemple, ces compositions peuvent être utilisées comme produit solaire pour accélérer ou intensifier le bronzage, ce qui, outre l'avantage esthétique souvent recherché, permet de renforcer les défenses
30 naturelles contre le rayonnement ultraviolet par l'augmentation du taux de mélanine dans l'épiderme et son épaissement. Ces compositions peuvent encore être utilisées, par exemple sous forme de crème, pour donner à la peau un aspect plus hâlé, ou encore, sous forme de lotion, pour la prévention et le traitement des
35 cheveux gris. Par ailleurs, en dermatologie, les compositions

selon la présente invention peuvent être utilisées comme agent thérapeutique, seules ou en association avec d'autres médicaments, en particulier en administration topique dans le traitement des dysfonctionnements de la mélanogénèse, par exemple pour soigner le vitiligo.

05 Egalement, selon un neuvième aspect, la présente invention concerne encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destiné à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisé en
10 ce qu'il comprend au préalable l'incorporation au moins partielle d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, que l'on mélange ensuite avec un excipient, véhicule ou support cosmé-
15 tiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

 Selon un dixième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinées à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il
20 comprend au préalable l'incorporation au moins partielle d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type
25 liposome, que l'on mélange ensuite avec un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

 Selon un onzième aspect, la présente invention vise à couvrir un procédé de traitement de la peau ou des cheveux pour favoriser la pigmentation, caractérisé en ce qu'il comprend
30 l'application à une quantité efficace pour réaliser une pigmentation, d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, l'ensemble étant introduit dans un excipient, véhicule ou support
35 cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un douzième aspect, la présente invention vise également à couvrir un procédé de traitement de la peau ou des cheveux pour favoriser la pigmentation, caractérisé en ce qu'il comprend l'application à une quantité efficace pour réaliser une
05 pigmentation, d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type liposome,
10 l'ensemble étant introduit dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un treizième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de traitement de la peau pour renforcer les
15 protections naturelles contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur la peau, en une quantité efficace pour réaliser une protection naturelle contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, d'au moins un
20 composé de formule I ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis, et d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, introduit dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Enfin, selon un quatorzième aspect, la présente invention
25 vise aussi à couvrir un procédé de traitement de la peau pour renforcer les protections naturelles contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur la peau, à une quantité efficace pour renforcer les protections naturelles contre les
30 effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, d'au moins un composé de formule I ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques
35 hydratées ou dans des vésicules de type liposome, l'ensemble étant

introduit dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Par l'expression "incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules type liposome", on entend dans la présente description et les revendications que le composé de formule I (ou l'extrait végétal le contenant) est combiné à des phases lamellaires lipidiques hydratées ou avec des liposomes, quelle que soit la forme de cette combinaison. Cependant, une combinaison préférée réside dans l'incorporation ou l'encapsulation du composé de formule I (ou de l'extrait végétal) le contenant dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type liposome. Mais, il n'est pas nécessaire que la totalité soit incorporée ou encapsulée pour obtenir l'effet de pigmentation recherché selon l'invention.

Le terme "lipidique" dans l'expression "phase lamellaire lipidique" couvre toutes les substances comprenant une chaîne carbonée dite grasse, comportant généralement plus de 5 atomes de carbone, cette substance étant habituellement dénommée "lipide".

Selon l'invention, on utilise à titre de lipides, pour former soit les phases lamellaires lipidiques, soit les vésicules type liposome, des lipides amphiphiles, c'est-à-dire constitués de molécules possédant un groupe hydrophile indifféremment ionique ou non ionique et un groupe lipophile, ces lipides amphiphiles étant susceptibles de former des phases lamellaires lipidiques ou des vésicules type liposome en présence d'une phase aqueuse.

En particulier, parmi ces lipides, on peut citer : les phospholipides, les phosphoaminolipides, les glycolipides, les alcools gras polyoxyéthylénés, les esters de polyols éventuellement polyoxyéthylénés. De telles substances sont par exemple constituées par une lécithine d'oeuf ou de soja éventuellement hydrogénée, une phosphatidylcholine, une phosphatidylsérine, une sphingomyéline, un cérebroside ou un stéarate de polyglycéroloxyéthyléné.

L'incorporation dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes des composés utilisés conformément

à la présente invention peut être réalisée selon des techniques de préparation connues, décrites par exemple dans le document FR-A-2 521 565, et éventuellement en combinaison avec le document FR-A-2 534 487.

05 Selon la présente invention, on s'est aperçu de manière totalement inattendue que toutes les xanthines de formule I précitée ne possèdent pas des activités équivalentes, en particulier sur la pigmentation de la peau ou des cheveux.

10 De telles xanthines substituées en 1 et/ou en 3 sont beaucoup plus actives que les autres, en particulier que certaines substituées également en 7 telles que la caféine (1,3,7-triméthylxanthine).

15 En outre, l'encapsulation en phases lamellaires lipidiques hydratées ou en liposomes potentialise radicalement l'activité de ces xanthines substituées en 1 et/ou en 3 alors que celle des xanthines substituées en 7 reste très sensiblement plus faible. Cette potentialisation a été observée par des essais réalisés in vivo.

20 Ainsi, la découverte de la forte activité pigmentante des xanthines substituées en 1 et/ou en 3 est tout à fait surprenante pour un homme de l'art.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence à plusieurs exemples donnés
25 simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention.

Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire.

30

Exemple 1

Préparation de liposomes contenant une xanthine selon l'invention

Les xanthines ayant un caractère hydrophobe sont de préférence incorporées dans la phase lipidique.

Pour ce faire, on procède, par exemple, comme suit :

35 on dissout 0,2 g de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX), 3,6 g de lécithine de soja, 0,4 g de β -sitostérol dans 25 ml de

dichlorométhane. On évapore cette solution organique au ballon rotatif à 45°C sous pression réduite de manière à obtenir un film lipidique déposé sur la paroi intérieure du ballon.

Le film obtenu est repris par 95,8 g d'eau distillée ou
05 de solution tampon pour obtenir une suspension de vésicules lipidiques. On procède à une sonication à 100 W pendant 10 min à 4°C à la suite de quoi on obtient des liposomes présentant une taille moyenne vésiculaire de 142 nm, encapsulant au moins en partie l'IBMX.

10 On peut procéder de même avec d'autres xanthines selon la présente invention telles que précédemment définies.

Dans l'exemple 2 suivant, on procède à la mise en évidence de la stimulation de la mélanogénèse in vivo chez l'animal.

15

Exemple 2

Mise en évidence de l'augmentation de la mélanogénèse chez l'animal avec l'IBMX

On utilise des cobayes tricolores adultes répartis en 4 lots de 3 ou 4 cobayes. On procède de la manière suivante :

20 Avant et pendant l'expérimentation, les flancs droit et gauche des cobayes sont soigneusement rasés, chaque jour durant les 5 premiers jours (période d'exposition aux UV) puis tous les 2 jours jusqu'à la fin de l'étude.

Pour chaque animal, on détermine sur chaque flanc des
25 taches comparablement pigmentées, d'aspect le plus souvent marron clair. Sur l'un des deux flancs tiré au hasard au début de l'expérimentation, on applique 10 min avant chaque exposition aux rayons ultraviolets 0,05 g environ de produit à tester ou de produit témoin, selon le lot, l'autre flanc étant exposé "nu" à
30 titre de contrôle.

Durant les 12 jours suivant la cinquième exposition aux UV, les applications sont continuées dans les mêmes conditions.

L'exposition au rayonnement ultraviolet est effectuée au
moyen d'un simulateur solaire délivrant 86 % d'UVA et 14 % d'UVB à
35 raison de 5 min le premier jour, 10 min le deuxième jour, 15 min le troisième jour et 20 min les quatrième et cinquième jours.

12 jours après la dernière exposition on prélève un fragment de peau sur le flanc non traité mais exposé, ainsi que sur l'autre flanc traité et exposé.

On effectue ensuite un examen histologique des fragments cutanés.

Cet examen comporte : d'une part, l'étude de la mélanogénèse par la méthode Argentaffine de Fontana sur des coupes de 4 μ m (Techniques d'histologie, professeur Chevreau, édition Maloine, 1977, page 157), d'autre part, l'appréciation de l'épaisseur de l'épiderme sur des coupes de 4 μ m colorées selon la méthode Trichromique de Masson (Hématoxyline-Fuchsine Acide ponceau de Xylidine bleue d'aniline).

Pour étudier la mélanogénèse, on examine deux zones tirées au hasard d'une tache pigmentée, dans lesquelles on repère 25 cellules malpigiennes et on compte parmi celles-ci les mélanocytes "activés", c'est-à-dire contenant de la mélanine en amas. On exprime alors l'activation du processus de la mélanogénèse en pourcentage de cellules activées à partir de la moyenne de ces deux valeurs. On effectue également un repérage des formes rhizomiques des mélanocytes.

Sur ces mêmes zones, on examine la quantité de mélanine dans les autres couches de l'épiderme et on apprécie globalement cette quantité suivant une échelle à 5 valeurs variant de 0 à 4 selon que la quantité de mélanine formée est, respectivement, nulle, faible, moyenne, importante ou très importante.

Enfin, on mesure sur ces zones l'épaisseur de l'épiderme au moyen d'un micromètre sur microscope binoculaire.

On a regroupé au tableau I les résultats de l'étude histologique donnant le pourcentage d'activation et permettant d'apprécier les variations de la quantité de mélanine formée (valeurs moyennes selon l'échelle définie ci-dessus), de l'épaisseur de l'épiderme (exprimée en μ m).

Les produits à tester sont les suivants :

- produit "I₁" : suspension gélifiée de liposomes
contenant 0,1% d'IBMX, préparée selon
l'exemple 9
- 05 - produit "I₂" : solution gélifiée d'IBMX
- | | |
|---------------------------------------|--------|
| IBMX | 0,1 g |
| éthanol | 30,0 g |
| eau bidistillée | 19,9 g |
| gel de Carbopol 940 [®] à 1% | 50,0 g |
- 10 - produit "A₁" : suspension gélifiée de liposomes témoins
(liposomes "vides")
- Composition pour 100 g :
- | | |
|--|--------|
| lécithine de soja | 1,8 g |
| β-sitostérol | 0,2 g |
| eau distillée | 48,0 g |
| 15 gel de Carbopol 940 [®] à 1% | 50,0 g |
- produit "A₂" : gel de Carbopol[®] éthanolique
- | | |
|--|--------|
| éthanol | 30,0 g |
| eau distillée | 20,0 g |
| 20 gel de Carbopol 940 [®] à 1% | 50,0 g |

Les résultats indiqués au tableau I confirment l'activité
marquée de l'IBMX, et plus particulièrement celle de l'IBMX
encapsulé en liposomes conforme à l'invention, sur la mélanogénèse
sur animal.

Tableau I

	Mélanocytes activés %		Quantité de mélanine formée		Epaisseur de l'épiderme (μm)		Mélanocytes pré- sentant un aspect rhizomique %	
	FC	FT	FC	FT	FC	FT	FC	FT
I ₁ (0,1% IBMX en liposomes dans gel)	55,71	90,00	1,50	3,50	9,92	13,29	0	100
I ₂ (0,1% IBMX dans gel)	35,14	77,71	0,64	2,21	8,43	9,50	0	10
A ₁ (liposomes "vides" dans gel)	36,67	87,00	0,91	2,50	7,75	8,50	0	0
A ₂ (gel)	32,86	78,86	0,43	2,14	9,36	8,43	0	0

FC : flanc contrôle, non traité

FT : flanc traité

On remarque à partir du tableau I que tous les résultats obtenus avec l'IBMX en liposome (I_1) sont supérieurs à ceux obtenus pour les autres produits testés. Ceci est particulièrement marquant en ce qui concerne la quantité de mélanine formée et beaucoup plus encore en ce qui concerne l'aspect rhizomique des mélanocytes. Il est rappelé que lorsque le mélanocyte est activé, et qu'il produit de la mélanine sous forme de mélanosomes, la forme du mélanocyte se modifie de manière à former des sortes de "tentacules", appelées généralement "dendrites", l'aspect du mélanocyte est dit "rhizomique". Les pigments mélaniques sont alors acheminés par les dendrites vers les couches supérieures de l'épiderme. L'aspect "rhizomique" est donc un excellent critère de mise en évidence de l'activité de la mélanogénèse. Par contre, au repos, les mélanocytes perdent cet aspect pour reprendre une forme plus régulière. On observe donc en outre, d'après le tableau I que l'IBMX sous forme libre dans un gel éthanolique (I_2) est également plus actif que les deux produits témoins (A_1) et (A_2).

L'épaisseur de l'épiderme qui est à mettre en relation avec la défense de l'organisme contre le rayonnement ultraviolet est aussi plus importante chez les animaux traités à l'IBMX en liposome selon l'invention (I).

Exemple 3

Mise en évidence de l'augmentation de la mélanogénèse chez l'animal avec différentes xanthines

On procède selon le protocole décrit à l'exemple 2, avec les produits suivants :

- produit " I_3 " : solution gélifiée de 3-méthylxanthine à 0,05%
préparée comme le produit I_2 de l'exemple 2
- produit " I_4 " : solution gélifiée de 1-méthylxanthine à 0,05%
préparée comme le produit I_2 de l'exemple 2
- produit " I_5 " : solution gélifiée de 3,7-diméthylxanthine à 0,05%
préparée comme le produit I_2 de l'exemple 2

- produit "I₆" : suspension gélifiée de liposomes contenant 0,1%
de 1,3-diméthylxanthine
préparée selon l'exemple 9

05

Les résultats figurent au tableau II.

Tableau II

	Mélanocytes activés %		Quantité de mélanine formée		Epaisseur de l'épiderme (μ m)		Mélanocytes pré- sentant un aspect rhizomique %	
	FC	FT	FC	FT	FC	FT	FC	FT
I ₃	26,63	85,91	0,16	2,22	7,21	10,07	0	80
I ₄	27,70	82,10	0,06	1,87	8,24	11,19	0	60
I ₅	32,14	86,50	0,20	1,95	8,80	10,32	0	30
I ₆	35,60	73,70	0,69	2,09	9,73	11,23	0	30

FC : flanc contrôle non traité

FT : flanc traité

Il apparaît clairement d'après les résultats expérimentaux obtenus in vivo pour les produits I₁ à I₆ une activité très significative sur la stimulation de la pigmentation cutanée, par le biais d'une action sur les mélanocytes. On observera que les produits I₃ et I₄ conduisent aux meilleurs résultats. On notera ici encore un épaissement de l'épiderme avec les produits de l'invention, ce qui a tendance à favoriser les défenses naturelles contre le rayonnement solaire.

On donnera ci-après divers exemples de formulation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques ayant une activité dans le traitement des désordres de la pigmentation cutanée.

Exemple 4

Gel aqueux bronzant pour le visage

IBMX	0,1 g
Ethanol	30,- g
Eau distillée	19,9 g
Gel Carbopol® 940 à 1 %	qsp 100 g

Exemple 5

Crème solaire bronzante

3-méthylxanthine	0,05 g
Stéarate d'isocétyle	8,- g
Huile d'arachide hydrogénée	10,- g
Huile de lanoline	3,5 g
Alcool cétylique	5,- g
Alcool stéarylique	2,5 g
Huile de vaseline légère	10,- g
Monoester phosphorique de l'alcool cétylique OE neutralisé	3,- g

Cette phase est émulsionnée avec une phase aqueuse qsp 100 g contenant :

Pantothénol	0,1 g
Conservateurs	0,2 g
Filtre solaire hydrosoluble	5,- g

05

Exemple 6Lotion pour renforcer la protection solaire naturelle

Alcool	42,5 g
Propylèneglycol	3,- g
Menthol	0,05 g
Hydroxypropylméthyl- cellulose	1,5 g
1-méthylxanthine (poids sec)	0,2 g
Excipients aqueux parfumés	qsp 100 g

15

Cette lotion est appliquée localement, de préférence deux fois par jour, quotidiennement pendant 3 à 8 jours précédant les expositions prolongées au soleil.

20

Exemple 7Lotion tonique capillaire contre les cheveux gris

IBMX	0,2 g
Alcool	60,- g
Eau	37,- g
Excipients parfumés	qsp 100 g

25

Cette lotion peut être appliquée sur les cheveux et le cuir chevelu deux fois par jour par cures de deux mois.

30

Exemple 8Crème dermatologique pour le traitement du vitiligo

IBMX	0,5 g
Lécithine de soja	1,5 g
Perhydrosqualène	83,- g

Ces constituants sont chauffés au bain-marie à 70°C pendant 15 min. 50 g de cette phase grasse obtenue sont repris par 225 ml d'eau bidistillée. On agite au moyen d'un agitateur Raynerie, puis on gélifie avec 125 g d'un gel de Carbopol® 940 de la composition figurant à l'exemple 8 ci-dessous. On obtient ainsi une crème qui est utilisée une à deux fois par jour en application locale sur les zones dépigmentées.

Exemple 9

10 Préparation d'un gel à partir d'une suspension liposomique de IBMX

A 50 g de la suspension homogénéisée obtenue à l'exemple 1, on mélange 50 g du gel de Carbopol® 940 de composition suivante:

	Carbopol 940®	2,- g
15	Eau distillée	86,3 g
	Nipagin M®	0,35 g
	Nipasol®	0,02 g
	Dissolvine®	0,005 g
	Eau distillée	5,825 g
20	Triéthanolamine	2,50 g
	Glycérine	3,- g

Ce gel peut être utilisé par applications locales, par exemple pour renforcer la protection solaire naturelle.

Exemple 10

Préparation d'une composition cosmétique pigmentante à base d'un extrait naturel contenant de la théobromine

30

Préparation de l'extrait de cacao

L'extrait de cacao est obtenu à partir de graines de cacao, selon une méthode d'extraction basée sur celle décrite dans le document US-A-2 275 835, et en particulier sur celle des exemples. Cet extrait contient un mélange de théobromine et de caféine.

35

Composition cosmétique :

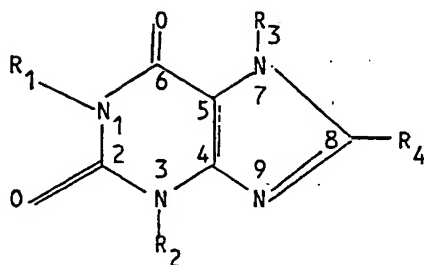
	extrait de cacao	1,0 g
	éthanol	29,0 g
	eau distillée	20,0 g
05	gel de Carbopol 940 [®] à 1%	50,0 g
		<hr/>
		100,0 g

10 Cette composition peut être utilisée comme décrit à l'exemple 9.

Naturellement, l'invention comprend tous les moyens constituant des équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs diverses combinaisons.

REVENDICATIONS

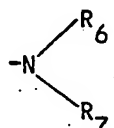
1. Utilisation d'une xanthine de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ayant de préférence de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alcényle à chaîne droite ou ramifiée ayant de préférence de 2 à 5 atomes de carbone, un radical alcynyle ayant de préférence de 2 à 3 atomes de carbone, un radical aralkyle ayant de préférence de 7 à 12 atomes de carbone, lesdits radicaux alkyle, alcényle et aralkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupes $-OR_5$ dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence un radical méthyle ou éthyle ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, un radical benzyle, ledit radical alkyle étant éventuellement substitué par un reste hétérocyclique tel que le reste 4-morpholinyle ou 1-pipéridinyle, ou par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alkyle à chaîne droite, ramifiée ou cyclique ayant de préférence de 1 à

6 atomes de carbone, un radical aryle, ou un groupe $-N$  dans

- lequel R_6 et R_7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence

méthyle ou éthyle, ou bien forment ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle de préférence monocyclique saturé, lesdits radicaux alkyle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy, méthoxy, carbométhoxy ou amino ;

ou l'utilisation d'un sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable de cette xanthine, ou celle d'un extrait végétal contenant une telle xanthine ;

pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux ou à renforcer les défenses naturelles de la peau contre les rayonnements solaires.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la xanthine utilisée pour ladite préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, est une xanthine de formule I précitée dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle, propyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, 2-propényle, 2-propynyle, benzyle, hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, isopropyle, 2-propényle, 2-méthyl-2-propényle, cyclohexyle, benzyle ou 2,3-dibromopropyle,

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, chlorométhyle, hydroxyméthyle, 2-chloroéthyle, 4-morpholinyl-méthyle ou benzyle,

R_4 représente un atome d'hydrogène ou de brome, ou un radical méthyle, éthyle, cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, tertio-butyle, 2-carbométhoxyéthyle, hydroxyméthyle, méthoxyméthyle, méthylamino, 1-pipéridinyle.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la xanthine de formule (I) précitée est choisie parmi le groupe consistant de :

xanthine,

1,8-diméthyl-3-isobutyl-xanthine,

7-benzyl-1,8-diméthyl-3-isobutyl-xanthine,

- 05 1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-8-méthyl-xanthine,
1,8-diméthyl-3-(2-méthyl-2-propényl)-xanthine,
3-(2,3-dibromopropyl)-1-éthyl-8-méthyl-xanthine,
1,3-di(2-propényl)-8-méthyl-xanthine,
7-benzyl-8-bromo-3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
8-éthyl-1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-xanthine,
8-hydroxyméthyl-3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-isobutyl-8-méthoxyméthyl-1-méthyl-xanthine,
8-(2-carbométhoxyéthyl)-3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
10 3-isobutyl-1-méthyl-8-tertio-butyl-xanthine,
3-isobutyl-1-méthyl-8-méthylamino-xanthine,
1,3-dipropyl-8-(1-pipéridinyl)-xanthine,
8-cyclopropyl-1,3-dipropyl-xanthine,
8-cyclopentyl-1,3-dipropyl-xanthine,
15 8-cyclohexyl-1,3-dipropyl-xanthine,
1,3-diméthyl-8-phényl-xanthine,
1,3-dipropyl-8-phényl-xanthine,
8-(2-amino-4-chlorophényl)-1,3-dipropyl-xanthine,
1,3-diéthyl-7-méthyl-xanthine,
20 1,3-dipropyl-7-méthyl-xanthine,
7-chlorométhyl-1,3-diméthyl-xanthine,
1,3-diméthyl-7-hydroxyméthyl-xanthine,
1,3-diméthyl-7-(4-morpholinylméthyl)-xanthine,
1,3,7-triéthyl-xanthine,
25 3,7-diéthyl-1-(2-propynyl)-xanthine,
7-(2-chloroéthyl)-1,3-diméthyl-xanthine.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la xanthine est choisie de préférence parmi le groupe consistant de :

- 30 1,8-diméthyl-3-isobutyl-xanthine,
8-(2-carbométhoxyéthyl)-3-isobutyl-xanthine,
3-isobutyl-1-méthyl-8-tertiobutyl-xanthine.

5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que dans la formule (I) précitée, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et...

05 R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical tel que précédemment défini.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la xanthine précitée est choisie parmi le groupe consistant de :

10

3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-benzyl-1-méthyl-xanthine,
3-isopentyl-1-méthyl-xanthine,
1-méthyl-3-(2-propényl)-xanthine,
15 1-méthyl-3-(2-méthyl-2-propényl)-xanthine,
3-butyl-1-méthyl-xanthine,
1,3-diéthyl-xanthine,
1-éthyl-3-propyl-xanthine,
3-butyl-1-éthyl-xanthine,
20 1-éthyl-3-(2-méthyl-2-propényl)-xanthine,
3-cyclohexyl-1-éthyl-xanthine,
1-(2-hydroxyéthyl)-3-isobutyl-xanthine,
1,3-dipropyl-xanthine,
1,3-di(2-propényl)-xanthine,
25 1,3-dibutyl-xanthine,
3-éthyl-1-pentyl-xanthine,
1-benzyl-3-isobutyl-xanthine.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que la xanthine est choisie de préférence parmi le groupe consistant de :

30

3-isobutyl-1-méthyl-xanthine,
3-benzyl-1-méthyl-xanthine,
1,3-diéthyl-xanthine,
1-éthyl-3-propyl-xanthine,
35 3-butyl-1-éthyl-xanthine,
1,3-dipropyl-xanthine,

1,3-dibutyl-xanthine.

8. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise la 1,3-diméthylxanthine ou la 3,7-diméthylxanthine.

05 9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise la 3-isobutyl-1-méthyl-xanthine.

10 10. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que dans la formule (I) précitée, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène ou un radical tel que précédemment défini, au moins R_1 ou R_2 représentant un atome d'hydrogène.

15 11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que R_2 , R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_1 représente un radical alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, notamment un radical méthyle, éthyle, propyle, ou butyle, de préférence un radical méthyle.

20 12. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que dans la formule (I) précitée, R_1 , R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_2 représente un radical tel que précédemment défini, en particulier un radical alkyle ayant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone.

13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que R_2 représente un radical méthyle, propyle, butyle ou isobutyle.

25 14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable est un sel alcalin tel qu'un sel de sodium, de potassium ou d'ammonium, ou un sel de base organique tel que l'éthanolamine, la diéthanolamine, l'éthylènediamine, l'isopropylamine, la triéthanolamine, l'octadécylamine ou la choline, ou un sel d'acide aminé tel que la glycine ou la lysine.

30 15. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que l'on utilise au moins une xanthine de formule (I) ou l'un de ses sels tels que précédemment définis, en combinaison avec au moins un extrait de plante précité.

16. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que la concentration totale en composés de formule (I) précitée, ou de leurs sels, ou des extraits végétaux les contenant est comprise entre 0,001% et 10% en poids, de préférence entre 0,01% et 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.

17. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que le composé de formule (I) précitée ou l'un de ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, ou l'extrait végétal le contenant, ou la combinaison des composés et extrait précités, est au moins en partie incorporé dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes.

18. Composition cosmétique, ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou au moins un extrait végétal contenant un composé de formule (I), ou la combinaison des composés et extrait précités, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

19. Composition cosmétique, ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à favoriser la pigmentation de la peau ou des cheveux, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou au moins un extrait végétal le contenant, ou la combinaison des composés et extrait précités incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type liposome, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

20. Composition cosmétique, ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à renforcer les protections naturelles contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou au moins un extrait

végétal contenant un tel composé, ou la combinaison des composé et extrait précités, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

05 21. Composition cosmétique, ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à renforcer les protections naturelles contre les effets nocifs du rayonnement solaire ou des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou au moins un extrait
10 végétal le contenant, ou la combinaison des composé et extrait précités, incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des vésicules de type liposome, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

15 22. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée notamment au traitement des désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux et plus particulièrement à favoriser la biosynthèse de mélanine, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que
20 définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou au moins un extrait végétal contenant un tel composé, ou la combinaison des composé et extrait précités, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

25 23. Composition pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée notamment au traitement des désordres de la pigmentation de la peau ou des cheveux et plus particulièrement à favoriser la biosynthèse de mélanine, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que
30 définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14, ou au moins un extrait végétal le contenant, ou la combinaison des composé et extrait précités, incorporé au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

35 24. Composition selon l'une des revendications 18 à 23, caractérisée en ce que la concentration totale en composés de formule (I) précitée, ou de leurs sels, ou des extraits végétaux

précités les contenant, est comprise entre 0,001% et 10% en poids, de préférence entre 0,01% et 1% en poids, par rapport au poids total de la composition finale.

05 25. Composition selon l'une des revendications 18 à 24, caractérisée en ce qu'elle est formulée pour l'application topique, en particulier sous forme de crème, de gel ou de lotion.

10 26. Procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisé en ce qu'il comprend au préalable l'incorporation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou de l'un de ses sels, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

15 27. Procédé selon la revendication 26, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, ou d'au moins un extrait végétal le contenant, ou d'une combinaison des composé et extrait précités, au moins en partie dans des phases lamellaires lipidiques hydratées
20 ou dans des vésicules de type liposome, préalablement à l'incorporation dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

25 28. Procédé de préparation selon la revendication 26 ou 27, caractérisé en ce qu'on incorpore le composé de formule (I) précitée, ou l'un de ses sels, ou l'extrait végétal précité le contenant, à une concentration totale en composés, sels, ou extraits précités comprise entre 0,001% et 10% en poids, de préférence entre 0,01% et 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00822

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁵ A 61 K 7/48, A 61 K 7/06																	
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl.⁵</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁵	A 61 K											
Classification System	Classification Symbols																
Int.Cl. ⁵	A 61 K																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2609395 (LABORATORIES SEROBIOLOGIQUES) 15 July 1988 see page 1, line 1 - page 5, line 28; examples 5-8; claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-9, 17-28</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">Cosmetics & Toiletries, vol. 102, March 1987, Allured Publishing Corp., (New York, US), M. Duggan et al.: "Tyrosinase... The enzyme behind the tan", pages 97-101 see page 99, column 2 - page 100, column 2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 4107306 (J. VOORHEES) 15 August 1978 see column 3, line 67 - column 4, line 20; examples 7-9</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-9, 17-28</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	Y	FR, A, 2609395 (LABORATORIES SEROBIOLOGIQUES) 15 July 1988 see page 1, line 1 - page 5, line 28; examples 5-8; claims	1	A		1-9, 17-28	Y	Cosmetics & Toiletries, vol. 102, March 1987, Allured Publishing Corp., (New York, US), M. Duggan et al.: "Tyrosinase... The enzyme behind the tan", pages 97-101 see page 99, column 2 - page 100, column 2	1	A	US, A, 4107306 (J. VOORHEES) 15 August 1978 see column 3, line 67 - column 4, line 20; examples 7-9	1-9, 17-28
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³															
Y	FR, A, 2609395 (LABORATORIES SEROBIOLOGIQUES) 15 July 1988 see page 1, line 1 - page 5, line 28; examples 5-8; claims	1															
A		1-9, 17-28															
Y	Cosmetics & Toiletries, vol. 102, March 1987, Allured Publishing Corp., (New York, US), M. Duggan et al.: "Tyrosinase... The enzyme behind the tan", pages 97-101 see page 99, column 2 - page 100, column 2	1															
A	US, A, 4107306 (J. VOORHEES) 15 August 1978 see column 3, line 67 - column 4, line 20; examples 7-9	1-9, 17-28															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">28 January 1991 (28.01.91)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">14 February 1991 (14.02.91)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">European Patent Office</td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	28 January 1991 (28.01.91)	14 February 1991 (14.02.91)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office								
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report																
28 January 1991 (28.01.91)	14 February 1991 (14.02.91)																
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer																
European Patent Office																	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000822
SA 42197

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 05/02/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2609395	15-07-88	None	
US-A- 4107306	15-08-78	None	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00822

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB⁵: A 61 K 7/48, A 61 K 7/06		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸ .		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB⁵	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
Y	FR, A, 2609395 (LABORATORIES SEROBIOLOGIQUES) 15 juillet 1988 voir page 1, ligne 1 - page 5, ligne 28; exemples 5-8; revendications	1
A	--	1-9, 17-28
Y	Cosmetics & Toiletries, vol. 102, mars 1987, Allured Publishing Corp., (New York, US), M. Duggan et al.: "Tyrosinase... The enzyme behind the tan", pages 97-101 voir page 99, colonne 2 - page 100, colonne 2	1
A	--	1-9, 17-28
A	US, A, 4107306 (J. VOORHEES) 15 août 1978 voir colonne 3, ligne 67 - colonne 4, ligne 20; exemples 7-9 -----	1-9, 17-28
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« 4 » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
28 janvier 1991	14. 02. 91	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé miss T. MORTENSEN	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. -**

FR 9000822
SA 42197

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 05/02/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A- 2609395	15-07-88	Aucun	
US-A- 4107306	15-08-78	Aucun	

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.